Lane Medical Library

Über das Verhalten des α-Monobromnaphtalins und α-Monochlornaphtalins im Stoffwechsel des Hundes.

Inaugural-Dissertation

der

medizinischen Fakultät zu Königsberg i. Pr.

zur

Erlangung der Doktorwürde

in der

Medizin, Chirurgie und Geburtshilfe,

vorgelegt und nebst den beigefügten Thesen öffentlich verteidigt

am

Donnerstag, den 28. April 1898,

Mittags 12 Uhr

von

Robert Kuckein

prakt. Arzt.

Opponenten:

Herr Dr. **Freund,** prakt. Arzt.

Herr Dr. **Pappenheim,** prakt. Arzt.

Königsberg i. Pr.

Buch- und Steindruckerei Leo Krause & Ewerlien,
Fleischbänkenstrasse 12 u. 13.

Meiner geliebten Mutter

in Dankbarkeit gewidmet.

Das eigentümliche Verhalten des Brombenzols und Chlorbenzols im Stoffwechsel des Hundes wurde im Jahre 1880 von Jaffé und gleichzeitig von Baumann entdeckt. Diese substituirten Benzole erscheinen nämlich im Harn nur zu einem geringen Teil in der einfacheren Form der mit Schwefelsäure gepaarten Oxydationsprodukte der substituirten Benzole, während daneben ein sehr complicirt zusammengesetzter Schwefel- und Stickstoffhaltiger Körper entsteht, welcher den Namen Chlor- resp. Bromphenylmerkaptursäure erhielt.

Baumann hatte auch schon Bromnaphtalin verfüttert und danach eine Schwefelhaltige Substanz aus dem Harn gewonnen, aber nur in so minimalen Mengen, dass eine weitere Untersuchung derselben nicht möglich war. [1])

Herr Geheimrat Jaffé stellte mir nun die Aufgabe, das Verhalten des α-Chlor- und α-Bromnaphtalins im Stoffwechsel des Hundes zu verfolgen und zu ermitteln, in welchen Formen diese Substanzen vom Organismus ausgeschieden würden. Das Hauptinteresse war natürlich auf die Frage gerichtet, ob eine den Phenylmerkaptursäuren analoge Substanz gebildet würde und in irgend genügender Menge aus dem Harn zu gewinnen wäre. Es scheint mir daher notwendig, als Einleitung dieser Arbeit das Wesen der Phenylmerkaptursäuren, welches durch die Arbeiten Baumann's vollkommen aufgeklärt ist, etwas eingehender zu erörtern.

[1]) Zeitschr. f. physiolog. Chemie V. 340.

Historischer Teil.

I. Die Merkaptursäuren.

Als Baumann im Jahre 1879, nachdem er die Paarung des Phenols im tierischen Organismus mit Schwefelsäure und seine teilweise Oxydation zu Hydrochinon und Brenzkatechin festgestellt hatte, und nachdem auch die Oxydation des Benzols zu Phenol von ihm entdeckt war, zur genaueren Verfolgung der aus dem Benzol entstehenden Produkte Brombenzol an Hunde verfütterte, fand er bei der Untersuchung des Harns derselben als auffälligste Erscheinung das Vermögen, die Polarisationsebene des Lichts nach links zu drehen [1]), und die Fähigkeit, Kupferoxyd in alkalischer Lösung zu reduciren. [2]) Bei der weiteren Bearbeitung des Gegenstandes gelang es ihm, als Ursache für diese Eigenschaften eine wohl charakterisierte Schwefel- und Stickstoffhaltige Säure aus dem Harn zu isoliren. Neben derselben enthielt der Harn noch Bromphenolschwefelsäure [3]) und eine jedenfalls Brenzkatechin als Paarlig enthaltende Substanz [4]). Gleichzeitig und ohne Kenntnis dieser Versuche war Jaffé [5]) zu derselben Säure und zu einer entsprechenden Chlorhaltigen Säure nach Chlorbenzolfütterung gekommen, jedoch war seine Darstellungsmethode eine andere gewesen.

---

[1]) H. III. 159.

[2]) B. VII. 807.

[3]) Das Entstehen von Bromphenol nach Eingabe von Brombenzol hatte früher schon Steinauer beobachtet. Virch. Archiv 59. 110.

[4]) B. XII. 807. Die entsprechende Angabe Jaffé's B. XII. 1098.

[5]) B. XII. 1093.

I. Gewinnung der Phenylmerkaptursäuren aus dem Harn.

Die Darstellung nach Jaffé [1]) ist folgende: Der Harn wird auf dem Wasserbade eingedampft, der Rückstand mit Alkohol extrahirt, der Alkohol verjagt und der Rückstand nach starkem Ansäuern mit Schwefelsäure mit Aether geschüttelt. Aus diesem Aetherextract hinterbleibt nach dem Verdunsten des Aethers eine syrupöse, braune Masse, die beim Übergiessen mit Wasser allmählich krystallisirt. Die Reinigung der Krystalle wird so bewerkstelligt, dass die ganze Masse in Ammoniak gelöst und die Lösung mehrfach mit Aether geschüttelt wird. Letzterer nimmt dann die Verunreinigungen auf, während das Ammoniaksalz in der wässrigen Lösung bleibt. Diese wird dann eingedampft und der Rückstand durch mehrmaliges Umkrystallisiren aus heissem Wasser vollends gereinigt. Die freie Säure erhält man durch Zusatz von Salzsäure und Umkrystallisiren der ausfallenden Säure aus heissem Alkohol oder Wasser unter Zusatz von Eisessig. — Einfacher gestaltet sich die Darstellung der Phenylmerkaptursäuren nach Baumann [2]):

Das Filtrat des mit $^1/_{20}$ Volum Bleizucker gefällten Harns wird mit Salzsäure stark angesäuert, dann krystallisirt die freie Merkaptursäure in einigen Tagen aus und kann durch mehrmaliges Umkrystallisiren aus heissem Wasser gereinigt werden. Auf Grund seiner weiteren Untersuchungen gab Baumann der Substanz den Namen Bromphenylmerkaptursäure.

---

[1]) B. XII. 1093.

[2]) B. XII. 807. H. V. 311.

2. Summenformel.

Die Analysen Bauman's führten zu folgender Summenformel [1]): C_{11} H_{10} Br N S O_3, während Jaffé [2]) die Formel: C_{11} H_{12} Br N S O_3 berechnete. Später wiederholte Analysen von Baumann [3]), sowie auch das Verhalten der Spaltungsprodukte der Säure bestätigten die Richtigkeit der letzteren Formel.

3. Eigenschaften der Säure [1]).

Die Bromphenylmerkaptursäure ist in 70 Teilen heissen Wassers, in Alkohol und concentrirter Salzsäure löslich, schwer oder nicht löslich in kaltem Wasser und Aether. In concentrirter Schwefelsäure löst sie sich gleichfalls. Diese Lösung wird beim Erhitzen unter Entwicklung von schwefliger Säure blau. Die Blaufärbung verschwindet nach dem Erkalten auf Zusatz von Wasser oder Alkohol [4]). Diese Reaktion erklärt sich aus der Constitution der Säure (s. unten). Es ist eine Erscheinung, welche denjenigen Sulfiden eigentümlich zu sein scheint, bei denen das Schwefelatom an einem Benzolkern hängt.[5]) Die Säure krystallisirt in durchsichtigen Prismen. Sie bildet Salze mit Ba, Ca, Mg, Cu, Ag, Pb, Hg, Fe [6]).

Ihr Schmelzpunkt liegt bei 152—153°. Über ihr Vermögen, die Polarisationsebene des Lichts zu drehen, siehe weiter unten.

Eine eigentümliche Reaction, welche man nach Baumann [7]) bei Gegenwart von Bromphenylmerkaptursäure oder ihr analogen Verbindungen mit dem Harn erhält, und deren Zustandekommen weiter unten erklärt werden soll, mag hier gleich erwähnt werden. Sie besteht in Folgendem: Wenn man den frischen

[1]) B. XII. 807.
[2]) B. XII. 1095.
[3]) H. V. 312.
[4]) H. V. 313—314.
[5]) H. V. 322.
[6]) H. V. 315.
[7]) H. VIII. 194 u. B. XII. 808.

Harn mit Bleiessig fällt, das überschüssige Blei durch Schwefelwasserstoff und den Überschuss hiervon durch Kochen entfernt, so erhält man nach Zusatz von Natronlauge beim Kochen mit Fehling'scher Lösung einen gelben flockigen Niederschlag, der namentlich nach dem Ansäuren mit Salzsäure deutlich wird.

4. Die Paarung der Phenylmerkaptursäuren im Harn mit Glykuronsäure.

Die Bromphenylmerkaptursäure ist zum weitaus grössten Teil im Harn nicht als solche, sondern in irgend einer complicirteren Verbindung enthalten. Das geht daraus hervor, dass die Säure aus dem Urin durch Bleiessig nicht gefällt wird, während sie in reinen Lösungen auf Zusatz von Bleiessig ausfällt, ferner daraus, dass beim Ansäuren des Harns die Säure nicht plötzlich, sondern ganz allmählich unter gleichzeitigem Verschwinden der Linksdrehung abgeschieden wird.[1])

Die Substanz, mit welcher verbunden die Bromphenylmerkaptursäure im Harn erscheint, hat rein noch nicht dargestellt werden können, wohl aber die sehr stark linksdrehende Verbindung der beiden Stoffe mit einander. Dieselbe wurde von Baumann auf folgendem Wege gewonnen:[2]) Der alkoholische Extract des eingedampften Harns wird fractionirt mit Äther gefällt; erst bei reichlicherem Ätherzusatz fällt die betreffende Substanz aus. Sie wird gereinigt durch wiederholtes Lösen in Alkohol und Wiederfällen mit Äther. Die so erhaltene, sehr stark links drehende Masse ist nicht krystallinisch; sie stellt das Kaliumsalz einer Säure dar, welche in der Kälte durch Mineralsäuren in zwei einbasische Säuren zerlegt wird, von denen die eine die Merkaptursäure, die andere aber eine sehr leicht wasserlösliche etwas linksdrehende Säure ist. Letztere rein zu gewinnen

[1]) Jaffé B. XII. 1093. Baumann H. V. 311.
[2]) H. VIII. 191.

war nicht möglich, da sie sich ausserordentlich leicht unter Braunfärbung zersetzt. Nach ihrem ganzen Verhalten jedoch lässt sich annehmen, dass sie eine linksdrehende Glykuronsäure ist, und es ist ausserordentlich wahrscheinlich, dass sie identisch ist mit der linksdrehenden Glykuronsäure, welche nach verschiedenen anderen Fütterungen im Harn gepaart gefunden wurde, — oder derselben doch sehr nahe verwandt. Eine solche Säure tritt im Harn auf nach Fütterung mit Orthonitrotoluol in der Uronitrotoluolsäure[1]), mit Chloralhydrat in der Urochloralsäure[2]), mit Campher in der Camphoglykuronsäure[3]), mit Phenetol in der Chinaetonsäure[4]), mit Napthol in der Naphtoglykuronsäure[5]) (s. auch unten). Linksdrehung, die wahrscheinlich auf demselben Paarling beruht, tritt ferner auf bei Fütterung mit Dichlorbenzol, Xylol, Cumol[6]), Terpentinoel[7]) und anderen Substanzen.

Die Verbindung von Bromphenylmerkaptursäure und Glykuronsäure erscheint im Harn nicht, wenn Bromphenylmerkaptursäure als solche verfüttert wird[8]), sondern die letztere wird in diesem Fall zu noch unbekannten Produkten gespalten. Daraus geht hervor, dass sich das Brombenzol im Organismus (nach seiner Oxydation zu Bromphenol) mit einem noch hoch complicirten Körper paart, der ein Produkt des

---

[1]) Jaffé H. II. 59.

[2]) Mehring u. Musculus B. VIII. 622. Mehring H. VI. 480.

[3]) Wiedemann, Arb. aus d. Labor. f. experiment. Pathologie, Strassburg, Nr. 14 und Arch. f. experiment. Path. VI. 230.

[4]) Kossel. H. IV. 296.

[5]) Lesnick u. Nencki, B. XIX. 1534 u. Arch. f. experiment. Path. XXIV. 169.

[6]) Külz, Centralbl. d. medic. Wissenschaft 1881, 7. Mai.

[7]) Schmiedeberg Arch. f. experim. Path. 1881. 308.

[8]) Baumann. H. V. 339.

Stoffwechsels darstellen muss und wegen seines Schwefelgehalts jedenfalls von den Umsetzungsprocessen des Eiweisses stammt. Dieser Körper ist, wie Baumann's weitere Untersuchungen ergaben, dem Cystin sehr nahe verwandt, welches unter normalen Verhältnissen, wenn überhaupt, nur spurenweise im Harn zu finden ist; er wird durch die Verbindung mit dem Brombenzolkern also offenbar vor weiterer Zersetzung durch den Stoffwechsel geschützt[1]).

5. Die Constitution der Merkaptursäuren wurde durch Baumann aufgeklärt an der Hand der Spaltungen der Bromphenylmerkaptursäure durch Säuren und Alkalien. Durch Kochen mit concentrirter Salzsäure oder 1 zu 4 verdünnter Schwefelsäure zerfällt dieselbe unter Wasseraufnahme zunächst in Essigsäure und eine neue Schwefel, Stickstoff und Brom enthaltende Substanz.[2])

$$C_{11}\,H_{12}\,Br\,SNO_3 + H_2\,O = C_9\,H_{10}\,Br\,SNO_2 + C_2\,H_4\,O_2$$

Die Essigsäure wurde aus dem Destillat mit Silber gefällt und das Salz analysirt.

Die andere Substanz bildet kleine glänzende Nadeln und Blättchen, und verhält sich wie eine schwache Base. In ihr musste der Bromphenylrest enthalten sein. Wenn man sich denselben in der Summenformel durch ein H ersetzt denkt, so erhält man die Formel der später von Baumann als Cystein bezeichneten Verbindung:

$$C_9\,H_{10}\,Br\,SNO_2 - C_6\,H_4\,Br + H = C_3\,H_7\,SNO_2.$$

Auf Grund dieser Überlegung erhielt die Substanz den Namen „Bromphenylcystein", und in der That bestätigte die weitere Untersuchung, dass sie den Cysteincomplex enthielt. Das Bromphenylcystein wurde weiter gespalten durch Kochen mit fixen Alkalien. Dabei geht der gesamte Stickstoff in Form

---

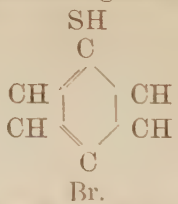
[1]) Baumann. H. V. 339.

[2]) Baumann. B. XII. 809. H. V. 317. Jaffé B. XII. 1095

von Ammoniak fort; daneben entstehen zwei neue Substanzen. Die eine davon wurde gewonnen durch Destillation mit Schwefelsäure, nachdem vorher das Bromphenylcystein eine halbe Stunde mit verdünnter Natronlauge gekocht war. Im Destillat scheiden sich glänzende Blättchen aus, deren Analyse die Formel $C_6 H_5 Br S$ ergab. Es hatte sich also Bromphenylmerkaptan gebildet. Dasselbe Bromphenylmerkaptan entstand auch bei der direkten Spaltung der Bromphenylmerkaptursäure selbst mit Alkalien.[1]) Bei genauerer Untersuchung zeigte es genau das Verhalten des Parabromphenylmerkaptans, welches von Hübner und Alsberg durch Reduction des Chlorids der Parabrombenzolsulfosäure mit Zinn und Salzsäure gewonnen war:[2])

$$C_6 H_4 Br SO_2 Cl + 6 H = C_6 H_4 Br SH + 2 H_2 O + HCl.$$

Die Substanz hat also folgende Constitutionsformel:



Auf dem Vorhandensein dieses Atomcomplexes beruht die Blaufärbung der Bromphenylmerkaptursäure beim Erwärmen mit Schwefelsäure (s. S. 8) und auch die S. 8—9 angegebene Reaction des Harns nach Brombenzolfütterung mit Fehling'scher Lösung. Es bildet sich nämlich dabei eine Verbindung des Kupfers mit dem durch das Kochen abgespaltenen Merkaptan, welche in gelben Flocken ausfällt.[3])

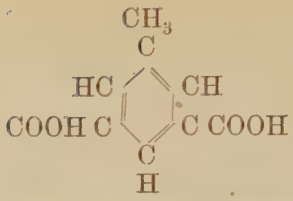
Die dritte neben Ammoniak und Bromphenylmerkaptan bei der Spaltung des Bromphenylcysteins mit Alkalien entstehende Substanz ist eine Säure.

[1]) B. XII. 808.
[2]) Ann. der Chemie und Pharmac. 156. 308.
[3]) H. VIII. 194.

Zunächst konnten nur zwei Spaltungsprodukte derselben erhalten werden. Ihre Gewinnung wurde nämlich anfangs auf folgendem Wege versucht. Nach der Spaltung des Bromphenylcysteins mit Na OH wurde mit Schwefelsäure angesäuert, von dem ausfallenden Bromphenylmerkaptan abfiltrirt, das Filtrat mit Soda neutralisirt und eingedampft. Die Mutterlauge des sich dabei ausscheidenden schwefelsauren Natriums wurde stark mit Schwefelsäure angesäuert und mit Äther geschüttelt. In dem nach dem Abdampfen des Äthers hinterbleibenden Rückstande ist die Säure enthalten. Wird dieselbe in das Kalk- oder Barytsalz übergeführt, so zeigt sich beim Eindampfen der Lösungen, dass eine Zersetzung unter Abscheidung eines amorphen Niederschlages eintritt Auch beim Verdunsten der Salzlösungen über Schwefelsäure sind Krystalle nicht zu erhalten; auch hierbei zersetzt sich das Kalksalz, und man findet in dem amorphen Niederschlage einzelne Krystalle von oxalsaurem Kalk. Reichliche Mengen Oxalsäure aber erhält man bei längerem Kochen mit Calcium- oder Barythydrat; dieselbe ist also sicher ein Zersetzungsprodukt der betreffenden gesuchten Säure. Auch beim Kochen des Bromphenylcysteins selbst mit Barythydrat entsteht, wenn dasselbe lange (etwa 10 Stunden) fortgesetzt wird, Oxalsäure. Daneben wird dann noch in viel geringerer Menge eine zweite Säure gebildet, die ein leicht wasserlösliches Barytsalz bildet. Die Analyse derselben ergab die Formel $C_9 H_8 O_4$. In ihren Eigenschaften zeigte sie ein Verhalten, welches sie als Uvitinsäure charakterisirte.

Die Uvitinsäure war zuerst von Finck[1]) dargestellt worden durch Kochen von Brenztraubensäure mit überschüssigem Barytwasser, wobei gleichzeitig Oxalsäure gebildet wird. Ihr kommt folgende Formel zu:

[1]) Ann. d. Chem. und Pharmac. 122. 184.



Aus dem Auftreten von Oxalsäure und Uvitinsäure war also mit grosser Wahrscheinlichkeit zu schliessen, dass die dritte bei der alkalischen Spaltung des Bromphenylcysteins auftretende Substanz Brenztraubensäure wäre.

Die Reingewinnung derselben konnte deshalb nicht gelingen, weil schon ein kurzdauernder Einfluss von Alkalien die Säure zersetzt. Jedoch konnten mit einer Lösung, welche noch teilweise unzersetzte Säure enthielt, folgende charakteristische Reactionen erhalten werden: Rotfärbung mit Eisenvitriol (angegeben von Debus [1]) und Reduction von Kupferoxyd in alkalischer Lösung.

Weitere Beweise für das Entstehen von Brenztraubensäure sind folgende:

Es konnte unter den Zersetzungsprodukten der Säure durch Übersättigen mit Barytwasser auch Hydruvinsäure $C_6\ H_{10}\ O_7$, der wahrscheinlich die Constitutionsformel:

$$O\begin{cases} C{-}CH_3\,(OH)\,COOH \\ C{-}CH_3\,(OH)\,COOH \end{cases}$$

zukommt, nachgewiesen werden, eine Substanz, die von Böttinger [2]) als Spaltungsprodukt der Brenztraubensäure festgestellt war.

Bei der Einwirkung von Natriumamalgam in der Wärme auf Bromphenylcystein entstehen unter dem Einfluss des nascirenden Wasserstoffs: Phenylmerkaptan, Gährungsmilchsäure, Ammoniak, Bromnatrium [3]):

[1]) Ann d. Pharm. 106, 89.
[2]) Ann. d. Pharm. 172, 253. 188, 313. 208, 129. B. V. 956.
[3]) Baumann H. V. 326.

$$C_9\ H_{10}\ Br\ S\ N\ O_2 + 2\ H_2 + H_2\ O = C_6\ H_5\ S\ H + C_3\ H_6\ O_3 + Br\ H + N\ H_3.$$

Durch Wislicenus [1]) und Debus [2]) war aber nachgewiesen worden, dass aus Brenztraubensäure unter dem Einfluss von nascirendem Wasserstoff Gährungsmilchsäure entsteht:

$$CH_3\ CO\ COO\ H + H_2 = CH_3 - C\begin{matrix}H\\OH\\COOH\end{matrix}$$

Schliesslich gelang es mittels der von Fischer und Jourdan [3]) angegebenen Phenylhydrazinreaktion die Brenztraubensäure direkt nachzuweisen, [4]) indem es gelang, Phenylhydrazinbrenztraubensäure $C_9H_{10}N_2O_2$ zu analysiren.

Durch all dieses ist die Brenztraubensäure als drittes Spaltungsprodukt des Bromphenylcysteins sicher gestellt. Sie hat folgende Constitutionsformel: CH_3—CO—COOH. Man kann sie als eine Milchsäure auffassen, deren CH—OHgruppe durch Oxydation in CO übergegangen ist.

Die Constitution des Bromphenylcysteins ergiebt sich bei der Betrachtung der genannten Spaltung in Ammoniak, Bromphenylmerkaptan und Brenztraubensäure, welche nach der Formel: $C_9\ H_{10}\ Br\ SNO_2 + H_2O = NH_3 + C_6\ H_5\ SBr + C_3\ H_4\ O_3$ erfolgt, als eine Brenztraubensäure, in der das nicht der Carboxylgruppe angehörende Sauerstoffatom durch die Atomgruppen NH_2 und $C_6\ H_4\ SBr$ ersetzt ist. Es kommt ihm also folgende Formel zu; [5])

$$CH_3\ C\begin{matrix}NH_2\\C_6\ H_4\ SBr.\end{matrix}COOH$$

Die Bromphenylmerkaptursäure selbst ist nun, wie oben nachgewiesen wurde, eine Verbindung dieses

---

[1]) Ann. d. Pharmac. 126. 225.
[2]) ibid. 127. 332.
[3]) B. XVI. 2241.
[4]) Baumann. B. XVIII. 261.
[5]) Baumann H. V. 328.

Bromphenylcysteins mit Essigsäure. Der Acetylrest kann an 2 Stellen sitzen, entweder am Stickstoffatom oder an der Carboxylgruppe. Dass sie dem Stickstoff angelagert ist, bewies Baumann [1]) auf zweierlei Weise:

Mit cyansaurem Kalium geben nur diejenigen Amidostoffe eine Uramidosäure, welche ein NH_2 oder NH mit angelagertem Alkylrest enthalten, während diejenigen, an deren NH ein Säurerest hängt, eine Uramidosäure nicht liefern. Da nun die Merkaptursäure bei der Behandlung mit cyansaurem Kalium keine Uramidosäure giebt, ist erwiesen, dass am Stickstoff ein Säurerest, eben die Acetylgruppe hängt.

Ein zweiter Beweis dafür ist der Umstand, dass man die Merkaptursäure direkt synthetisch erhält, wenn man Essigsäureanhydrid in Benzol gelöst auf Bromphenylcystein wirken lässt. Die Bildung der Merkaptursäure kann dabei nur nach folgender Formel vor sich gehen:

$$CH_3-C\begin{matrix}NH_2\\ \\ COOH\end{matrix}C_6H_4SBr + \begin{matrix}CH_3-CO\\ CH_3-CO\end{matrix}\!\!>O =$$

$$= CH_3-C\begin{matrix}NH-CO-CH_3\\ \\ COOH\end{matrix}C_6H_4SBr. + CH_3COOH$$

Bei diesem Versuch muss das Essigsäureanhydrid in Benzol gelöst angewendet werden, da bei Einwirkung von reinem Essigsäureanhydrid ein inneres Anhydrid gebildet wird, dem Baumann [2]) den Namen „Bromphenylcystoin" gab, und dem die Formel zukommt:

$$CH_3-C\begin{matrix}C_6H_4SBr.\\ \\ NH\end{matrix}CO$$

[1]) B. XVIII. 261.
[2]) H. V. 334.

Hierdurch ist also die Constitution der Bromphenylmerkaptursäure gegeben; sie ist, wenn man die Brenztraubensäure auf die Milchsäure zurückführt (s. o.) eine α-Acetamido-α-Bromphenylthiomilchsäure. Bestätigt wurde diese Constitution durch zwei weitere Spaltungen der Säure, welche hier in aller Kürze angeführt werden sollen.

Bei der Einwirkung von Natriumamalgam auf Bromphenylmerkaptursäure [1]) spaltet sich das Brom ab, und es entsteht eine Phenylmerkaptursäure: $C_{11}\ H_{13}\ SNO_3$, welche ihrerseits bei der Behandlung mit Säuren Essigsäure und Phenylcystein $C_9\ H_{11}\ NSO_2$ liefert. Dann wurde auch von Baumann [2]) bei der Einwirkung von Alkalien auf die Bromphenylmerkaptursäure selbst das Entstehen von Ammoniak, Essigsäure und Bromphenylmerkaptan nachgewiesen.

Die Chlorphenylmerkaptursäure, welche von Jaffé [3]) dargestellt wurde, für die aber die entsprechenden Versuche nicht angestellt sind, verhält sich jedenfalls der Bromphenylmerkaptursäure vollkommen anolog.

Anhang.

I. Die Constitution des Cystins.

Die Constitution des Cystins wurde gleichfalls auf Grund der angeführten Untersuchungen klargelegt.

Dem Cystin war von Dewar und Gamgee [4]) die Formel $C_3H_5NSO_2$ beigelegt worden; dieselben Autoren hatten auch seine Beziehungen zur Brenztraubensäure nachgewiesen und ihm daher folgende Constitution zugeschrieben:

$$C\begin{matrix}\diagup H_2 \\ \diagdown NH_2\end{matrix} CS—COOH$$

[1]) Jaffé. B. XII. 1094.
[2]) B. XII. 808.
[3]) B. XII. 1097.
[4]) Journal of Anatom. a. Physiol. V. 142.

Dagegen führten Hoppe-Seyler's [1]) Analysen zu der Formel $C_3H_7NSO_2$. Diese Formel entspricht nun dem aus dem Bromphenylcystein nach Abzug der Bromphenylgruppe hinterbleibenden Rest, und da auch die Spaltung des aus Steinfragmenten gewonnenen Cystins durch Kochen mit Alkalien in Schwefelwasserstoff, Ammoniak und Brenztraubensäure (resp. Kohlensäure, Oxalsäure und Uvitinsäure) die Identität desselben mit dem im Bromphenylcystein enthaltenen Rest zu beweisen schien, so hielt Baumann [2]) diese letztere Formel für die richtige und sah das Cystin als eine Amidothiomilchsäure an:

$$C_3H_7NSO_2 = CH_3 - C\begin{matrix}NH_2\\COOH\\SH\end{matrix}$$

An eine ähnliche Auffassung hatte bereits Külz [3]) gedacht. Weitere Untersuchungen veranlassten dann aber denselben Autor [4]) die Formel $(C_3H_6SNO_2)_2$ zu postuliren.

Letztere Formel ist nun in der That die richtige, wie Baumann [5]) endgültig nachgewiesen und auch erklärt hat. Aus seinen Arbeiten mit reinem Cystin ergab sich nämlich dass dasselbe nicht, wie er bis dahin angenommen hatte, eine Amidothiomilchsäure, sondern das Disulfid derselben ist, von der Formel:

$$\begin{matrix}CH_3 - C\begin{matrix}NH_2\\COOH\\S\end{matrix}\\|\\CH_3 - C\begin{matrix}S\\COOH\\NH_2\end{matrix}\end{matrix}$$

[1]) H V. 329.

[2]) R. XV. 1734.

[3]) Versuche zur Synthese des Cystins Marburg. Dissert. 1871.

[4]) Zeitschrift für Biologie XX. 1.

[5]) B. XVIII, 258.

Baumann hat daher vorgeschlagen, die Amidothiomilchsäure selbst, für welche ja der Name Cystin nicht mehr passt, als Cystein zu bezeichnen, und dementsprechend hat er für die im Vorigen beschriebenen und irrtümlicher Weise für Cystinderivate gehaltenen Verbindungen die jetzt üblichen Bezeichnungen „Bromphenylcystein“ u. s. w. eingeführt.

II. Das Drehungsvermögen der Bromphenylmerkaptursäure und ihrer Spaltungsprodukte.

Die Bromphenylmerkaptursäure zeigt nach Baumann[1]) in 15 % alkoholischer Lösung im Soleilschen Apparat bei 1 dcm Rohrlänge eine Linksdrehung von 1,9 Teilstrichen, im Laurent'schen Halbschattenapparat bei 2 dcm Rohrlänge in 12 % alkoholischer Lösung eine Linksdrehung von 1,6. Wurde die Säure dagegen zu 25 % in Natronlauge gelöst, so zeigte sie eine Rechtsdrehung entsprechend einer Traubenzuckerlösung von 3,8—4 %. Ähnliche Verhältnisse zeigte auch die Phenylmerkaptursäure während das Bromphenylcystein und Phenylcystein auch in alkalischer Lösung die Polarisationsebene nach links drehen. Für das Cystin ist eine starke Linksdrehung angegeben von Mauthner[2]) und Külz[3]).

Das starke Linksdrehungsvermögen des Harns nach Brombenzolfütterung beruht auf der darin enthaltenen Verbindung von Bromphenylmerkaptursäure und Glykuronsäure. Wird dieselbe gespalten, so ist eine Linksdrehung des Harns deshalb nicht mehr nachweisbar, weil die beiden bedeutend schwächer drehenden Spaltungsprodukte im Harn zu stark verdünnt sind und die Merkaptursäure überdies allmählich ausfällt (cf. S. 9).

---

[1]) B. XV. 1732.

[2]) Sitzungsberichte d. Akadem. d. Wissenschaft Wien Bd. 85, 2. 20. April 1882.

[3]) B. XV. 1401.

II. Das Verhalten von Napthalin und Naphtalinderivaten im tierischen Organismus.

Über die Veränderungen, die Naphtalin und Naphtalinderivate im tierischen Stoffwechsel erleiden, und über die Formen, in denen sie mit dem Harn vom Organismus ausgeschieden werden, ist noch recht wenig bekannt. Den klinischen Beobachtungen, welche eine Anzahl von Reaktionen des Harns bei therapeutischer Anwendung des Naphtalins und seiner Derivate angeben, stehen nur ausserordentlich wenig Erfahrungen gegenüber, die auf genauer chemischer Verarbeitung und Analyse des Harns beruhen, die also für die Bestimmung von im Harn vorhandenen Substanzen allein massgebend sein können. Schlüsse, welche auf eine Anzahl von meist sehr vieldeutigen Farbenreaktionen aufgebaut sind, werden, namentlich wenn es sich um Bestimmung von Substanzen im Harn handelt, immer nur von sehr zweifelhaftem Werte sein.

Über das Naphtalin selbst giebt es einen Versuch von Baumann [1]). Nach Fütterung mit 5 gr reinem Naphtalin zeigte der Harn eines Hundes eine Zunahme der Ätherschwefelsäuren (ihr Verhältnis zur ungepaarten Schwefelsäure war 1 : 3.3) und eine Abnahme der Gesamtschwefelsäure im Harn. Die Hälfte des Schwefels war in nicht vollständig oxydirter Form ausgeschieden. Ein Naphtol war durch Destillation des mit HCl gesäuerten Harns nicht zu gewinnen. Vielmehr krystallisirten aus den Wasserdämpfen im Kühler farblose, in Alkalien nicht lösliche Massen aus, welche von Baumann als Naphtalin angesehen werden. Dass aber das Naphtalin im Organismus doch wenigstens teilweise oxydirt wird, geht daraus hervor, dass Lesnick und Nencki ausser der eben erwähnten Vermehrung der gepaarten Schwefel

[1]) H. I. 267.

säure nach Naphtalinfütterung aus dem Harn, freilich in nur sehr geringen Mengen α-Naphtolglykuronsäure sowohl beim Hunde wie beim Menschen darstellen konnten. Grössere Mengen dieser Säure wurden von den genannten Forschern nach Fütterung mit α-Naphtol erhalten (siehe unten), jedoch genügten die nach Naphtalinfütterung darstellbaren Mengen, um die Identität mit der auf jenem Wege gewonnenen Säure festzustellen.

Auf das Auftreten von Naphtolen im Harn nach Naphtalinfütterung ist ferner aus einer Reihe von Reaktionen geschlossen worden, die man mit dem Naphtalinharn oder aus ihm gewonnenen Substanzen anstellen kann.

Rosenhain,[1]) welcher bei Versuchen über die Bildung von Kynurensäure im Tierkörper zur Desinfektion des Darminhalts Naphtalin verfütterte, giebt an, dass das Destillat des mit HCl angesäuerten Harns folgende für α-Naphtol charakteristischen Reaktionen gäbe:

1. Violettfärbung mit Eisenchlorid.
2. Dieselbe Färbung mit Chlorkalklösung.
3. Ein Stäbchen Fichtenholz mit dem Destillat getränkt färbt sich im Sonnenlicht grün, später braun.

Er glaubt dadurch die Untersuchungen von Rossbach[2]) bestätigen zu können, welcher α-Naphtol auf folgendem Wege nachweisen wollte. Er hatte den Harn eines Menschen nach therapeutischem Gebrauch von 1,5—2,5 gr. Naphtalin pro die auf $^1/_8$ seines Volumens eingedampft, dann mit HCl destillirt. Das Destillat wurde vom reinen Naphtalin (s. oben) getrennt, mit Soda neutralisirt und mit Aether geschüttelt. Der nach dem Abdestilliren des

[1]) Beiträge zur Kenntnis der Kynurensäurebildung im Tierkörper. Inaug. Dissert., Königsberg 1886.

[2]) Berl. klin. Wochenschr. 1884 No. 46

Aethers hinterbleibende Rückstand gab die Reaction mit Eisenchlorid und die mit Chlorkalk, ferner eine von Lustgarten[1]) als für α-Naphtol durchaus charakteristisch angegebene Reaction, auf welche von Rossbach ein ganz besonderer Wert gelegt wird. Dieselbe besteht in einer blaugrünen Färbung beim Erhitzen mit Natronlauge und Chloroform.

Neben diesen Reactionen stehen eine Anzahl von Edlefsen[2]) angegebene, welche für β-Naphtol eigentümlich sein sollen. Noch in starker Verdünnung zeigt der Harn auf Zusatz von Ammoniak oder Natronlauge blaue Fluorescenz. Eine andere Erscheinung, welche als Folge der Oxydation des β-Naphtols zu β-Naphtochinon durch Chlorkalk[3]) gedeutet wird, ist folgende: Wird der Harn mit einigen Tropfen Chlorkalklösung und conc. Salzsäure behandelt, so nimmt er eine citronengelbe Farbe an, welche beim Schütteln in Aether übergeht. Wird dieser Aether über 1% Resorcinlösung geschichtet und Ammoniak zugesetzt, so tritt eine blaugrüne Färbung ein, welche bei Zusatz von Salpetersäure in eine kirschrote Farbe übergeht. Letztere wird beim Schütteln wieder vom Aether angenommen. Zuweilen beobachtete Edlefsen mit Chlorkalk und Salzsäure eine mehr minder unreine, violette Färbung, die für gleichzeitig vorhandenes α-Naphtol sprechen könnte. (s. oben.)

Einen dritten Beweis für β-Naphtol sieht Edlefsen in der Rotfärbung, welche eintritt, wenn ein Tropfen des betreffenden Harns auf Fliesspapier mit Diazoamidobenzol betupft und gelinde erwärmt wird.

Auch das Auftreten von noch höheren Oxydationsprodukten des Naphtalins im Harn ist wahrscheinlich. Dieselben scheinen sich allerdings erst beim Stehen

---

[1]) Monatsschrift. f. Chemie III. 720.

[2]) VII. Congress f. inn. Medicin. Wiesbaden 1888. S. 435.

[3]) S. auch Edlefsen: Deutsche medicinische Wochenschrift 1886. 41. S 726 u. Chemikerzeitung. Cöthen 1886 No. 81.

des Harns an der Luft nachträglich zu bilden. So macht es das Dunkelwerden des Harns an der Luft sehr wahrscheinlich, dass in demselben Dioxynaphtaline vorhanden sind oder entstehen, denn für die meisten Dioxynaphtaline findet man die Angabe[1]), dass sie, während sie in reinem Zustande krystallisirt ziemlich haltbar sind, in Lösungen sich sehr rasch dunkelbraun bis schwarz färben.

Für das Auftreten von β-Naphtochinon hält Penzoldt[2]) folgende Reaction für einigermassen beweisend. Nach Naphtalinfütterung giebt der Harn mit conc. Schwefelsäure eine intensiv grüne Farbe. Diese Erscheinung wurde bei einer ganzen Reihe von rein dargestellten Naphtalinderivaten vermisst und nur beim β-Naphtochinon gefunden. Der hierauf gegründete Schluss wird aber wieder dadurch hinfällig, dass die von Lesnick und Nencki[3]) dargestellte α-Naphtolglykuronsäure dieselbe Farbenerscheinung giebt.

Penzoldt erhielt auch bei der Destillation des Harns nicht, wie Baumann und Rossbach, krystallinische als unverändertes Naphtalin deutbare Massen, sondern er beobachtete eine Gelbfärbung des Destillats, welche beim Schütteln in Aether übergeht, und welche von α-Naphtochinon herrühren könnte, welches in dieser Farbe mit Wasserdämpfen übergeht.

Schliesslich konnte Penzoldt die von Rossbach angegebenen α-Naphtolreactionen mit dem Harn nicht erhalten. Er glaubt, dass dieselben in der Form, wie sie angestellt wurden, überhaupt wenig Wert

---

[1]) Dies wird angegeben für
Dioxynaphtalin 1,5 von Berntsen u. Semper B. 13. XX. 938.
„ 1,6 „ Claus, Journal f. pract. Chemie 147 (39) S. 316.
„ 1,7 „ Emmert. Ann. f. Chemie u. Pharm. 241. S. 371.
„ 2,6 „ Darmstaedter und Wichelhaus Ann. 152. S. 306.
„ 2,7 „ Ebert u. Merz. B IX. 592.

[2]) Arch. für exper. Path. XXI. 34.

[3]) B. XIX. 1534.

haben, und dass ihnen eine für α-Naphtol beweisende Kraft fehle.

Edlefsen[1]) beobachtete die für β-Naphtachinon charakteristische, oben angeführte Resorcinprobe nach längerem Stehen des Harns auch ohne vorhergehenden Chlorkalkzusatz. Dieses spricht dafür, dass sich das β-Naphtochinon erst allmählich in dem Harn bildet. Der Penzoldt'schen Schwefelsäurereaction, welche auch mit dem frischen Harn in der Regel gelingt, spricht Edlefsen eine andere Bedeutung zu: er glaubt, dass dieselbe mit β-Naphtochinon nichts zu thun habe, da sie mit verdünnten Lösungen dieser Substanz nicht gelingt. Bevor die Resorcinprobe nach Edlefsen gelingt, zeigt der Harn während einiger Tage noch einige unerklärte Reactionen, nämlich Rotfärbung mit conc. Essigsäure, Carbolsäure, Ammoniak und Natronlauge. Wenn die β-Naphtochinonprobe gelingt, zeigen sich diese Reactionen nicht mehr.

Es stehen sich also in der Frage über die Form in der das Naphtalin mit dem Harn ausgeschieden wird, die widersprechendsten Ansichten gegenüber: keine der aufgestellten Behauptungen ist unangefochten geblieben. Die Reaktionen sind teilweise bei Nachprüfungen nicht bestätigt worden, teilweise haben sie ganz verschiedene Erklärungen erfahren oder sind ganz unerklärt geblieben. Keine der genannten Verbindungen, mit Ausnahme des Naphtalins, von dem aber auch Baumann und Herter nicht angeben, dass es analysirt worden sei, hat rein dargestellt werden können. Die einzige positive Angabe betrifft die α-Naphtolglykuronsäure. Aber auch diese wurde in viel reichlicherer Menge, welche allein eine weitere Verarbeitung zuliess, nach Fütterung mit α-Naphtol gewonnen. Die betreffenden Arbeiten stammen von Lesnick und Nencki.[2]) Die α- resp. β-Naphtolglykuronsäure wurden nach Fütterung mit α- oder

[1]) l. c.

[2]) B. XIX 1534. Arch. f. experim. Path. XXIV. 168.

β-Naphtol folgendermassen dargestellt: Der Niederschlag, den der Urin mit Bleiessig gab, wurde gewaschen, getrocknet, dann mit HCl angesäuert und mit Äther ausgeschüttelt. Nach dem Abdunsten des Äthers hinterbleibt eine syrupöse Masse, aus der mehr oder minder rasch die betreffende Säure auskrystallisirt. Die Formel ist $C_{16}H_{16}O_7 + 2H_2O$.

Die β-Naphtholglykuronsäure schmilzt bei 150°, ist linksdrehend, zerfällt mit Säuren behandelt in β-Naphtol und Glykuronsäure. Die α-Säure zeigt ein analoges Verhalten; sie schmilzt erst bei 202—203°. Beide Säuren geben mit conc. Schwefelsäure eine grüne, nicht lange haltbare Färbung, welche vielleicht die Ursache der von Penzoldt beobachteten Grünfärbung des Harns nach Naphtalinfütterung mit conc. Schwefelsäure ist (s. o.) Übrigens geben Lesnick und Nencki an, dass sie am Harn selbst sowohl beim Menschen wie beim Hunde nach Fütterung von 3 bis 5 gr α-Naphtol auf Zusatz von Schwefelsäure nur eine sehr rasch vorübergehende grüne Färbung beobachten konnten, welche sofort einer tief violetten Farbe Platz machte. (Letztere Erscheinung habe ich auch am Chlornaphtalinharn sehr regelmässig beobachtet.)

Eine Vermehrung der gepaarten Schwefelsäure nach α- und β-Naphtholfütterung wird von den genannten Verfassern gleichfalls angegeben. Sie wurde auch von Mauthner[1]) beobachtet, nach äusserlicher Anwendung von β-Naphtol. Mauthner gelang es auch, aus dem Harn β-Naphtol wiederzugewinnen, indem er den Harn mit HCl auf die Hälfte abdestillirte, den Rückstand mit Aether schüttelte, letzteren verjagte und den Rückstand mit Na_2CO_3 kochte. Nach dem Abkühlen schieden sich Krystalle aus, deren Schmelzpunkt (122°) und Elementaranalyse

[1]) Wien. med. Jahrb. 1881. 201. citiert nach Mahli's Bericht 1881. 230.

für β-Naphtol sprechen. Auch im Destillat war β-Naphtol nachweisbar. Mauthner nimmt an, dass das Naphtol bei dem Verfahren sich aus Naphtolschwefelsäure gebildet hätte. Dies ist die einzige Angabe, dass ein Naphtol direkt rein aus dem Harn dargestellt ist.

Wenn also auch unter Berücksichtigung der angeführten, bisher gemachten Versuche sichere Angaben über die Formen, in denen das Naphtalin und seine Derivate aus dem tierischen Organismus ausgeschieden werden, nur in beschränktem Masse gemacht werden können, so ergiebt sich doch folgendes Verhalten als das wahrscheinlichste:

Ein Teil des Naphtalins wird unverändert in irgend einer noch nicht erklärbaren Verbindung ausgeschieden. Ein anderer Teil wird oxydirt und als Naphtolschwefelsäure und Naphtolglykuronsäure ausgeschieden; dabei scheint sowohl α-Naphtol wie β-Naphtol zu entstehen. Ob ein Naphtochinon schon im Organismus entsteht, ist sehr fraglich: wahrscheinlicher ist, dass dasselbe erst nachträglich durch Oxydation des Harns in der Luft sich bildet, wobei vielleicht auch Dioxynaphtaline entstehen.

Naphtole werden, wenn sie dem Organismus als solche zugeführt werden, als Naphtolschwefelsäure und Naphtolglykuronsäure ausgeschieden.

III. Eigene Versuche.

Der Hundeharn nach Fütterung mit Brom- und Chlornaphtalin.

1. Das allgemeine Verhalten der Versuchstiere.

Während einiger Wochen erhielten 2 Hunde erst Bromnaphtalin, später Chlornaphtalin in täglichen Mengen von etwa 5 gr. Diese Menge wurde auf 6 Gelatinekapseln verteilt, von denen 3 mal täglich je 2 in Fleisch gehüllt den betreffenden Hunden in den Rachen geschoben wurden. Nach dem Bromnaphtalin

mit dem nur ein Hund gefüttert wurde, traten leicht profuse Durchfälle auf, welche meist nach 3 – 4 tägiger Fütterung eine Pause in derselben nötig machten, da sie auf andere Weise nicht zu stillen waren. Nach dem Aussetzen der Fütterung hörten die Durchfälle in der Regel sofort auf. Zeitweise trat auch Bromschnupfen auf, der sich aber von selber wieder verlor. Es wurden im ganzen 100 gr. Bromnaphtalin an einen grossen, starken Hund verfüttert, welcher dabei körperlich ziemlich herunterkam und an Gewicht verlor.

Das Chlornaphtalin wurde von den Tieren besser vertragen; nur einmal kamen Durchfälle bei einem der gefütterten Hunde zur Beobachtung. Die Fresslust litt nicht; trotzdem kamen die Tiere im Laufe der Fütterung recht erheblich herunter. Der eine Hund hat ca. 150, der andere 50 gr. erhalten. Es scheint demnach das Chlornaphtalin einen Einfluss auf den Stoffwechsel (s. auch das Verhalten des Schwefels im Urin) und die Resorption der Nahrungsmittel auszuüben.

2. Allgemeines Verhalten des Harns.

Die Farbe des Harns war sowohl nach Chlor- wie nach Bromnaphtalin dunkelbräunlich mit einem Stich ins olivgrüne. Schon der frisch gelassene Harn zeigte diese eigentümliche Färbung; beim Stehen an der Luft dunkelte er noch etwas nach. Namentlich die oberen Schichten zeigten dann dunklere Töne. Die Reaktion war nach Bromnaphtalin schwach sauer nach Chlornaphtalin durchgehend schwach alkalisch, Der Harn zeigte bei beiden Fütterungen ein, wenn auch recht geringes Vermögen, die Ebene des polarisierten Lichts nach links zu drehen. Nach Bromnaphtalin entsprach die Linksdrehung nur einer 0,1 bis 0,2 % Zuckerlösung bei 1 dcm Rohrlänge.

Nach Chlornaphtalin war sie etwas bedeutender, nämlich entsprechend einer 0,8% Zuckerlösung. Bei

Entfärbung mit Bleiessig war das Drehungsvermögen das gleiche, wie nach Entfärbung mit Tierkohle: die drehende Substanz wurde also durch Bleiessig nicht gefällt. Nach Behandlung mit Bleiessig und Ammoniak nahm jedoch das Drehungsvermögen um die Hälfte ab; es entsprach dann nur einer 0.4 % Zuckerlösung, sodass man wohl annehmen darf, dass der Harn zwei verschiedene linksdrehende Substanzen enthielt, von denen eine unter den genannten Bedingungen ausgefällt wurde. Während nach Chlornaphtalin ziemlich constant ein geringes Reductionsvermögen des Harns nachweisbar war, zeigte sich ein solches nach Bromnaphtalin nicht. (Über Versuche, die von Baumann angegebene Markaptursäurereaction anzustellen, s. weiter unten.)

3. Merkaptursäuren

in irgend welchen nennenswerten Mengen aus dem Harn erhalten zu können, war nach diesen Vorversuchen schon recht unwahrscheinlich. Das geringe Drehungs- und Reductionsvermögen konnte vielleicht auf einer Art von Merkaptursäure beruhen, konnte aber auch durch eine substituirte Naphtolglykuronsäure bedingt sein. Wenigstens lagen nach den bisherigen Erfahrungen diese beiden Vermutungen am nächsten.

Die weiteren Versuche, eine Merkaptursäure zu gewinnen, führten zu keinem absolut entscheidenden Resultat. Es kann nur als wahrscheinlich hingestellt werden, dass sehr geringe Mengen einer derartigen Substanz gebildet und mit dem Harn ausgeschieden werden.

Die von Baumann angegebene für die Merkaptursäuren charakteristische Reaction, nämlich die Bildung der Kupferverbindung des entsprechenden Merkaptans (s. S. 8 u. 12) konnte namentlich nach Chlornaphtalin sehr deutlich erhalten werden, während

sie nach Bromnaphtalin oft recht undeutlich war. Da das Entfernen des Schwefelwasserstoffs durch Kochen nicht immer in genügender Vollständigkeit gelang, wurde die gelbe Farbe des flockigen Niederschlags oft durch beigemengtes CuS schmutzig braun gemacht. Die Probe gelang im allgemeinen besser, wenn der H_2S durch eine wässrige Aufschwemmung von $CuCO_3$ nach dem Kochen noch vollständig entfernt und dann die Probe in der von Baumann angegebenen Weise mit der vom CuS und überschüssigen $CuCO_3$ abfiltrirten Flüssigkeit angestellt wurde. Auch nach Chlornaphtalin war die Ausscheidung des gelben Niederschlages immer nur eine geringe.

Beim Ansäuern des Harns mit HCl bildete sich zwar im Laufe einiger Stunden ein nicht unerheblicher Niederschlag unter schmutzig grünbrauner Verfärbung des Harns, welcher dabei einen eigentümlichen Geruch vom Charakter des Naphtalingeruchs annahm. In dem Bodensatz waren aber Krystalle nicht nachweisbar, sondern derselbe bestand aus amorphen Massen und öligen Tröpfchen; die ersteren waren S_2, die letzteren vielleicht Brom- resp. Chlornaphtalin (s. weiter unten). Wurde der Harn erst mit Bleizucker gefällt und das Filtrat mit HCl angesäuert und stehen gelassen, so fanden sich am Boden des Gefässes unter amorphen Schollen freilich auch einzelne nadelförmige oder prismatische, farblose Krystalle, welche vielleicht als eine Merkaptursäure anzusprechen sind. Jedoch war die Menge der ausgeschiedenen Krystalle auch unter diesen Umständen eine so geringe, dass eine weitere Verarbeitung derselben unmöglich war.

Auch Versuche, nach Jaffé eine Merkaptursäure in genügenden Mengen zu gewinnen, führten zu keinem günstigen Resultat. Krystalle waren auf diesem Wege überhaupt nicht zu erhalten, sondern nur eine ölige Masse, von der es bei Berücksichtigung

der Resultate einer späteren Versuchsreihe wahrscheinlich ist, dass sie unverändertes Bromnaphtalin war.

Der Harn wurde in folgender Weise verarbeitet: Die Alkoholextracte der Harnmengen von mehreren Tagen, an denen der Hund unter Bromnaphtalinfütterung stand, wurden gesammelt, der Alkohol abgedampft, der Rückstand mit H_2SO_4 angesäuert und mit Aether geschüttelt. Nach dem Verdunsten des Aethers hinterblieb eine braune schmierige Masse, in welcher Krystalle mikroskopisch nicht aufzufinden waren. Dieser Rückstand löste sich teilweise in Na_2CO_3. Diese Lösung wurde wieder mit Aether ausgeschüttelt, um wenigstens einen Teil der Verunreinigungen mit dem Aether zu entfernen. Der Aether wurde von der wässrigen Flüssigkeit getrennt und letztere mit HCl angesäuert: der entstehende schwarzbraune Niederschlag wurde abfiltrirt und mit verdünntem Ammoniak in Lösung gebracht. Diese Lösung wurde mit Kalkmilch gekocht, dann CO_2 durchgeleitet und nach abermaligem Kochen heiss filtrirt. Das braune Filtrat trübte sich, doch wurden keine Krystalle ausgeschieden. Bei Zusatz von HCl zu einer Probe fielen ölige Tröpfchen aus; nun wurde der Rest des Filtrats mit Tierkohle gekocht. Hierauf fiel bei Zusatz von HCl nichts mehr aus. Von der Tierkohle war also die ölig fällbare Substanz vollkommen zurückgehalten worden und krystallinische Substanzen waren in der Flüssigkeit nicht vorhanden.

Vom Aetherextrakt der oben beschriebenen Lösung in Na_2CO_3 wurde der Äther abgedunstet, und der Rückstand mit Wasser destillirt. Mit den Wasserdämpfen gingen ziemlich reichliche Öltröpfchen über, welche im condensirten Wasser am Boden der Vorlage zusammenflossen. Da anzunehmen war, dass dieselben identisch wären mit dem durch direkte Destillation des Harns gewonnenen Öl, und da ihre Menge zur weiteren

Verarbeitung zu gering war, so wurden sie mit jenen gemeinsam weiter untersucht (siehe unten).

Über die Natur der aus der Lösung in $Na_2 CO_3$ nicht mit Äther extrahirbaren Substanz könnte vielleicht die Vermutung gerechtfertigt sein, dass es sich um eine Naphtolartige Verbindung handelt, während für den in den Äther übergehenden Teil alles dafür spricht, dass er aus Bromnaphtalin bestand. Das letzteres überhaupt in $Na_2 CO_3$ in Lösung ging erklärt sich vielleicht durch die gleichzeitige Anwesenheit eines Naphtols.

Auch nach der Fütterung mit Chlornaphtalin wurden die eben geschilderten Versuche angestellt; jedoch wurde wegen der Aussichtslosigkeit, auf diesem Wege zu bestimmten Resultaten zu gelangen, nur die Harnmenge von 3 Tagen in dieser Weise verarbeitet, und die Hauptmenge des Harns später mit Salzsäure destillirt. In der That waren auch die Ergebnisse dieser Versuchsreihe den mit dem Bromnaphtalinharn gewonnenen absolut identisch, und können auch bei Chlornaphtalinfütterung höchstens Spuren einer Merkaptursäure gebildet werden.

4. Naphtolschwefelsäure.

Um festzustellen, ob ein Teil der eingegebenen Brom- und Chlornaphtalinmengen in Form von substituirten Naphtolschwefelsäuren ausgeschieden würde, war es zunächst notwendig, die Mengen der gepaarten Schwefelsäuren im Harn zu bestimmen.

Die quantitativen Untersuchungen führten zu folgenden Resultaten, welche in gleicher Weise für die Chlor- wie für die Bromnaphtalinfütterung gelten.

1. Die Gesamtmenge der ausgeschiedenen Schwefelsäure (freie + gepaarte) nahm bei der Fütterung erheblich ab, und zwar bis auf die Hälfte der sonst ausgeschiedenen Menge. Da die Harnmenge selbst durch die Fütterungen nicht beeinflusst wurde,

ging also auch der Procentgehalt an Gesamtschwefelsäure in demselben Verhältniss herunter. Das gleiche Verhalten hatte Baumann auch bei Naphtalinfütterung beobachtet. (s. S. 20.) Es wird viel mehr Schwefel als unter normalen Verhältnissen nicht vollkommen oxydiert ausgeschieden, d. h. der Stoffwechsel und die Oxydationsvorgänge im Organismus werden im Sinne einer Herabsetzung der letzteren beeinflusst. (s. S. 27.)

2. Im Verhältniss zu der Gesamtmenge der ausgeschiedenen Schwefelsäure (A) nahm die Menge der gepaarten Schwefelsäure (B) zu; A : B war ohne Fütterung 11,50—14,29, nach den Fütterungen ging diese Zahl bis auf 3,83 herunter. Diese Resultate gehen aus den folgenden Tabellen hervor, in denen die beiden ersten Reihen die Ergebnisse der Controlluntersuchung ohne Fütterung angeben, und in denen A die Gesamtschwefelsäure, B die gepaarte, C die nicht gepaarte Schwefelsäure bedeutet.

I. Bromnaphtalinfütterung.

Am vorhergehenden Tage wurden verfüttert.	Harnmenge	% menge der H_2SO_4			Gesamtmenge der H_2SO_4			Verhältnis	
		A.	B.	C.	A.	B.	C.	A : B	C : B.
0	1060	0,3281	0,0283	0,2998	3,4779	0,3000	3,1779	11,58	10,58
0	1100	0,3573	0,0250	0,3323	3,9303	0,2750	3,6553	14,29	13,29
4,0	1200	0,1555	0,0211	0,1344	1,8660	0,2532	1,6128	7,37	6,37
3,0	1100	0,1527	0,0325	0,1202	1,6797	0,3575	1,3222	4,69	3,69
5,0	1320	0,1500	0,0287	0,1213	1,9800	0,3788	1,6012	5,23	4,23
5,0	950	0,1656	0,0379	0,1277	1,5732	0,3600	1,2132	4,37	3,37
5,0	1000	0,1476	0,0385	0,1091	1,4760	0,3850	1,0910	3,83	2,83

II. Chlornaphtalin.

Am Tage vorher verfüttert.	Harnmenge	H_2SO_4 in %			Tägliche H_2SO_4			Verhältnis	
		A. Gesamt.	B. Gebund.	C. frei.	A. Gesamt.	B. Gebund.	C. frei.	A : B	C : B
0	1060	0,3281	0,0283	0,2998	3,4779	0,3000	3,1779	11,58	10,58
0	1100	0,3573	0,0250	0,3323	3,9303	0,2750	3,6553	14,29	13,29
5,0	900	0,2317	0,0379	0,1938	2,0853	0,3411	1,7442	6,11	5,11
5,0	1200	0,2213	0,0395	0,1818	2,6556	0,4740	2,1816	5,60	4,60
5,0	1200	0,2132	0,0572	0,1557	2,5584	0,6900	1,8684	3,72	2,72
5,0	1050	0,1556	0,0315	0,1241	1,6338	0,3308	1,3030	4,94	3,94

Nach Analogie des Verhaltens des Benzols und seiner Derivate musste angenommen werden, dass die Zunahme der gepaarten Schwefelsäure auf ihrer Vereinigung mit einem Naphtol beruhe. In der That ist es später gelungen, Chlornaphtol aus dem Harn rein zu gewinnen.

Die für Naphtole angegebenen Reaktionen, deren Gültigkeit in diesem Falle überhaupt sehr zweifelhaft ist, da es sich um substituirte Naphtole handeln müsste, fielen sehr verschieden aus. Meist wurden sie vergeblich angestellt.

5. Naphtolglykuronsäuren.

Es wurde versucht, auf dem von Lesnick und Nencki (s. oben) angegebenen Wege eine Bromnaphtolglykuronsäure aus dem Bromnaphtalinharn zu isoliren. Es gelang in der That, zu Krystallen zu kommen, doch war ihre Menge so gering, dass eine Analyse der Substanz nicht vorgenommen werden konnte, und ein Schluss auf die Natur derselben also nur aus der Art der Gewinnung und einigen Reactionen gemacht werden konnte. Die Harnportionen von 2 Tagen, entsprechend 10 gr. Bromnaphtalin, wurden mit dem dritten Teil Bleiessig gefällt, der Niederschlag sorgfältig ausgewaschen mit HCl versetzt und mit Aether geschüttelt. Nach dem Abdunsten des Aethers hinterblieben in dem syrupösen Rückstand nadelförmige Krystalle. Dieselben lösen sich in Wasser; die von dem Rückstand abgegossene Lösung giebt deutliche Millon'sche Reaction, färbt sich mit concentrirter H_2SO_4 violett, reducirt, nachdem sie mit etwas HCl längere Zeit gekocht ist, Kupferoxyd in alkalischer Lösung und zeigt eine Linksdrehung, entsprechend einer Zuckerlösung von 0,2—0,3 %.

Es ist demnach annähernd sicher, dass die Krystalle eine Naphtolglykuronsäure darstellen.

6. Das Destillat des mit HCl angesäuerten Harns.

Eine weitere Aufklärung über die Formen der Ausscheidung des Brom- und Chlornaphtalins aus dem tierischen Organismus zu erhalten, gelang erst durch die Untersuchung der mit Wasserdämpfen bei der Destillation des mit HCl angesäuerten Harns übergehenden Substanzen. Wurde nämlich der Harn in der erwähnten Weise behandelt, so zeigte sich, dass im Destillat reichliche, kleine Öltröpfchen sich befanden; dieselben flossen zu grösseren Tropfen zusammen, welche sich am Boden der Vorlage unter dem destillierten Wasser ansammelten. Wurde der Harn nicht angesäuert, oder unter Zusatz von fixen Alkalien destilliert, so ging kein Öl über. Bei der sauren Destillation ging mit dem Öl eine nicht unerhebliche Menge von Schwefel mit den Wasserdämpfen über, welcher in Form von hellgelben Flöckchen neben einer diffusen Trübung im Destillat schwamm.

Das Öl hatte unmittelbar nach der Destillation eine hellgelbe Farbe. Beim Stehen unter Wasser wurde es allmählich dunkler und von braunem Farbenton; dabei nahm es auch eine etwas schmierige Consistenz an. Beim Schütteln des Destillats mit Äther ging es ausserordentlich leicht und vollkommen in denselben über.

In dieser Weise wurden erst die geringeren Mengen von Bromnaphtalinharn, welche zu den vorigen Versuchen nicht verbraucht waren, verarbeitet und später der Chlornaphtalinharn von einer Fütterung mit etwa 150 gr.

Die vom Bromnaphtalinharn gewonnenen Materialmengen waren zu abschliessenden Untersuchungen nicht genügend, während aus dem Chlornaphtalinharn genügendes Material erhalten werden konnte.

I. Nach Bromnaphtalinfütterung.

wurden die, wie oben beschrieben, gewonnenen Ätherextracte des Destillats mit verdünnter Natronlauge geschüttelt, wobei letztere sich dunkel olivgrün färbte während der Äther eine hellbräunliche Farbe behielt. Dann wurde der Aether (A) von der Natronlauge (B) getrennt.

A.

Der Aether wurde abdestillirt. In dem braunen öligen Rückstand schieden sich beim Erhalten reichliche, glitzernde Krystalle aus, welche aber schnell wieder zu einem braunen Öl an der Luft zerflossen.

Auch mikroskopisch liess sich dieser Vorgang beobachten; die einzelnen Krystallnadeln wandelten sich in braune Tröpfchen um, nur einzelne grössere Krystalle blieben bestehen. Der ölige Rückstand blieb nun einige Tage im Exsiccator im Eisschrank stehen; es schieden sich dabei einige grosse Krystalle von rhomboider Form aus. (Sie waren etwa 4 mm lang und 2 mm breit, von geringer Dicke und blättrigem Bau.) Diese Krystalle wurden von dem Öl getrennt. Einer von ihnen verbrannte auf dem Platinspatel mit blauer Flamme unter Entwicklung von Dämpfen schwefliger Säure vollständig; es war also reiner Schwefel.

Das übriggebliebene Öl wurde aus dem Metallbade destillirt. Dabei ging eine dunkelbraune an der Luft ausserordentlich stark rauchende und intensiv stechend riechende Masse über. Bei nochmaliger Destillation ging ein weniger gefärbtes nicht mehr rauchendes Öl bei etwa 274° über. Dieses zum dritten Male destillirt, lieferte ein ganz leicht gelblich gefärbtes und ein wenig getrübtes Öl, welches bei 265—270° überging. Dieses Öl erwies sich als frei von Schwefel und Stickstoff, dagegen sehr reich an Brom. In Natronlauge war es nicht löslich.

Wenn nun auch nicht anzunehmen war, dass eine absolut chemisch reine Substanz gewonnen wäre, so musste doch leider von einer nochmaligen Destillation zur vollständigen Reinigung Abstand genommen werden, da dann die Menge eine zu weiteren Untersuchungen zu geringe geworden wäre.

Es wurde daher trotz dieses Mangels eine quantitative Analyse dieser Substanz gemacht.

Dabei lieferten 0,2674 gr Substanz 0,0851 H_2O oder 0,00945 H_2 ,und 0,5860 CO_2 oder 0,1598 C_2. Bei der Brombestimmung mit Aetzkalk gab 0.3007 Substanz 0,2386 AgBr oder 0,1015 Br_2.

Bei der Brombestimmung nach Carius gab 0,1486 gr Substanz 0,1167 AgBr oder 0.0497 Br_2. Nach dem ganzen Verhalten der Substanz durfte angenommen werden, dass es sich um Bromnaphtalin handele. Dazu stimmte auch der Siedepunkt des Öles (265—270°) ziemlich gut. (Der Siedepunkt des α-Bromnaphtalins wird zu 277° angegeben.

Auch das Resultat der Analyse widerspricht dem nicht, wenn auch die prozentualen Verhältnisse von den verlangten Werten etwas abweichen.

Es is nämlich in Procenten:

	gefunden:	verlangt für C_{10} H_7 Br.
C_2	59,76	57,97
H_2	3,53	3,38
Br_2 nach Carius	33,44	38,65
Mit Ätzkalk	33,75	

Die Differenzen, namentlich das erhebliche Zurückbleiben des Bromgehalts gegen den verlangten Wert sprechen für Beimengungen vielleicht von Bromnaphtol und Zersetzungsprodukten.

Falls sich ein Bromnaphtol gebildet hatte, konnte dasselbe nämlich beim Schütteln mit Natronlauge, wenn dieses nicht genügend stattgefunden hatte, teilweise im Äther (A) bleiben. Dann aber be-

steht auch die Möglichkeit, dass das Bromnaphtol natrium in Äther nicht ganz unlöslich ist, wie das z. B. für 4—8 Chlornaphtolnatrium von Erdmann und Kirchhoff direkt angegeben wird.[1])

Für das Vorhandensein von Bromnaphtol in dem Öl sprechen aber zwei Umstände mit der grössten Wahrscheinlichkeit, erstens das Auftreten der oben erwähnten schnell zerfliessenden Krystalle in dem Rückstand des Äthers und zweitens die Entwicklung der stechenden Dämpfe bei der ersten Destillation des Öls. Dieselben sind jedenfalls als Bromwasserstoffsäure anzusehen und das 2—1 Bromnaphtol wird in der That bei 130° unter Entwicklung von HBr zersetzt.[2])

Endlich kann auch noch eine Verunreinigung mit Naphtalin vorgelegen haben. Denn, wie sich später herausstellte, enthielt das als chemisch rein aus der Fabrik von Merck bezogene Bromnaphtalin in geringen Mengen Naphtalin. (Näheres darüber unter dem Abschnitt über Chlornaphtalin.) Eine genauere Reinigung der fraglichen Substanzen war wegen der Schwierigkeit, grössere Materialmengen zu beschaffen, nicht möglich. Zu exakten Resultaten führten dann aber die analogen Untersuchungen mit Chlornaphtalin (siehe unten).

B.

Die wie oben erwähnt olivgrün gefärbte Natronlauge wurde nach der Trennung vom Äther bis zur deutlich sauren Reaktion mit Salzsäure versetzt. Dabei trübte sich die Flüssigkeit milchig und nahm eine blassrosenrote Farbe an. Sie wurde nun mit Äther geschüttelt; dabei wurde sie absolut klar und farblos, während der Äther eine schön bräunlich-rote Farbe erhielt.

---

[1]) A. 247. 372.

[2]) Armstrong. B. XV. 206. Smith Journ. of. the chem. Societ. 35,7.

Die durch Salzsäure ölig ausgefällte Substanz ging also ausserordentlich leicht in Äther über. Nach dem Abdestilliren des Äthers hinterblieb eine braune ölige Masse, welche in Natronlauge leicht löslich war. Diese Lösung gab mit Millon's Reagenz gekocht, eine intensiv rote Färbung. Nach dieser Reaction und der ganzen Art der Gewinnung war es also sehr wahrscheinlich, dass es sich um ein Naphtol handele.

Da der Ätherrückstand trotz längeren Stehens nicht krystallisirte, wurde ein Versuch gemacht, mit Benzoylchlorid eine krystallisirende Verbindung zu erhalten, welcher aber zu dem gewünschten Resultat nicht führte.

Die Lösung in Natronlauge wurde mit Benzoylchlorid geschüttelt; der entstehende schmierige Niederschlag löste sich in Alkohol. Auf Zusatz von Wasser trübte sich die alkoholische Lösung. Beim Erwärmen verschwand die Trübung, trat aber beim Erkalten wieder auf. Da sie jedoch Krystallform nicht annahm, konnte sie weiter nicht verwertet werden.

II. Chlornaphtalinfütterung.

Durch diese Ergebnisse war ein Weg gewiesen, auf dem man bei reichlicheren Materialmengen vielleicht zu reinen Substanzen kommen konnte. Es wurden daher grössere Mengen (150 gr) Chlornaphtalin, welches, wie oben erwähnt, von den Tieren besser vertragen wurde, und von dem ein analoges Verhalten erwartet werden durfte, verfüttert.

Die täglichen Harnmengen wurden mit Salzsäure destillirt und die Destillate mit Äther geschüttelt. Die Ätherlösungen wurden gesammelt und gemeinsam weiter verarbeitet. Sie wurden mit verdünnter Natronlauge geschüttelt, welche dabei eine dunkelolivgrüne Farbe annahm. Das Ausschütteln wurde so lange fortgesetzt, bis eine Probe der Natronlauge beim Übersättigen mit Salzsäure keine Trübung mehr gab.

A.

Der absolut klare Aetherrest wurde mit Chlorcalcium getrocknet und dann der Aether verjagt. Es hinterblieb eine dunkelbraun gefärbte, ölige, ziemlich dünnflüssige Masse. Nachdem aus derselben noch die Reste von Aether und Alkohol ausgetrieben waren, wurde sie aus dem Metallbade fractionirt destillirt.

Fraction I. Bei 232° gehen die ersten rot gefärbten Tropfen über, welche sofort krystallinisch erstarren.

„ II. 234—237°. Das Thermometer steigt rasch weiter; die etwas weniger intensiv gefärbten überdestillirten Tropfen erstarren gleichfalls.

„ III. 237—241°. Unter langsamem Steigen der Temperatur gehen etwas reichlichere fast farblose Tropfen über, welche gleichfalls sofort krystallinisch werden.

„ IV. 241—243°. Die übergehenden Tropfen erstarren sehr langsam, teilweise bleiben sie auch ölig.

„ V. 243—245°. Die Tropfen bleiben vollkommen flüssig.

„ VI. 245—250°.

„ VII. 255—260°.

„ VIII. 260—265°. Alle diese Fractionen verhalten sich gleich; sie liefern recht beträchtliche Mengen eines mässig gelb gefärbten Öls.

„ IX. 270—280°. Die Temperatur steigt rasch weiter. Es gehen noch einige dunkelbraun gefärbte Tropfen über.

Es waren, wie aus dieser Destillation zu schliessen ist, also mindestens 2 Substanzen in dem öligen Aetherrückstand vorhanden, eine krystallinische, welche in der III. Fraction in schon ziemlich reinem Zustande

vorzuliegen schien, und eine ölige, die in den Fractionen V—VIII vorhanden war.

Die III. Fraction zeigte deutlichen Geruch nach Naphtalin. Die leicht gelblich gefärbten Krystalle lösten sich spielend in Aether und in Alkohol. Aus letzterer Lösung fielen sie auf Wasserzusatz aus. Die ganze Krystallmasse wurde daher zur Reinigung in absolutem Alkohol gelöst und mit Wasser fractioniert gefällt. In 2 Fractionen war alles wieder ausgefallen. Beide Fractionen waren trocken krystallinisch. Der Schmelzpunkt der ersten lag bei 76°, der des zweiten bei 75°. Beide Fractionen wurden gemeinsam nochmals in wenig absolutem Alkohol gelöst und durch Wasser gefällt. Die absolut weissen Krystalle erweisen sich als frei von Chlor; sie riechen nach Naphtalin; ihr Schmelzpunkt liegt bei 79—80°, nach 14tägigem Stehen im Exsiccator bei 80°, ihr Siedepunkt bei 216—218°; sie waren also nichts anderes als Naphtalin.

Das Auftreten von Naphtalin im Harn konnte wohl nur auf einer Verunreinigung der verfütterten Substanz beruhen, mit welcher bis dahin nicht gerechnet war, da die betreffenden Präparate als chemisch rein aus der Fabrik von Merck bezogen waren.

Eine nachträglich vorgenommene Untersuchung der Präparate von Herrn Dr. Ellinger durch fractionirte Destillation ergab in der That sowohl beim Brom- wie beim Chlornaphtalin eine geringe Beimengung von Naphtalin und Dibrom- resp. Dichlornaphtalinen. Allerdings waren die verunreinigenden Beimengungen recht geringe.

Die fraktionirte Destillation ergab nach den von Herrn Dr. Ellinger mir freundlichst überlassenen Daten

für Bromnaphtalin

Fraction I. 250—265° wenige in der Vorlage krystallinisch erstarrende Tropfen.

Fraction II. 265—270° einzelne Kryställchen, die in dem reichlicher mitgehenden Oel sich rasch lösen.

Fraction III. 270—280° Hauptmasse, geht ziemlich constant bei 274—277° über, bleibt ölig-

Fraction IV. 280—290° } Die Temperatur steigt rasch
„ V. 290—307° } bis 307°, wobei einige Öltropfen überdestilliren.

Fraktion VI. 307—312°: geringe Menge krystallinisch erstarrender Tropfen.

Die weitere Untersuchung ergab, dass die bei 250—265° überdestillirte Substanz Naphtalin war. Fraktion II—V bestand aus α-Bromnaphtalin, während Fraktion VI, welche nach Umkrystallisiren aus Alkohol eine sehr geringe Menge bei 81—82° schmelzender Krystalle lieferte, Dibromnaphtalin war und zwar die 1—4 Verbindung. für welche der Schmelzpunkt zu 81—82°, der Siedepunkt zu 310° angegeben wird. [1])

Auch die geringe im Destillirkolben zurückbleibende, braunschwarze, krystallinisch erstarrende Masse lieferte beim Umkrystallisiren aus Alkohol einige wenige bei 67—69° schmelzende Krystalle, welche wohl auch als ein Dibromnaphtalin angesprochen werden müssen. [2])

Die fraktionirte Destillation des Chlornaphtalins führte zu ganz entsprechenden Resultaten.

I. Fraction 238—250° wird krystallinisch.
II. „ 250—255° } bleiben ölig.
III. „ 255—260° }
IV. „ 260—270° }
V. „ 270—280° scheidet nach einigem Stehen nadelförmige Krystalle aus.

Auch hier erwiesen sich die spärlichen aus der I. Fraction gewonnenen Krystalle als Naphtalin; die Hauptmasse, Fraction II—V war α-Chlornaphtalin, während sich aus der V. Fraction noch Krystalle ausschieden, deren Schmelzpunkt nach dem Reinigen bei 67—68° lag, und welche eine erhebliche Menge Chlor enthielten. Sie waren also jedenfalls 1—4 Dichlor-

[1]) Guareschi A. 222. 267.

[2]) Der Schmelzpunkt des 1—3 Dibromnaphtalins wird zu 67—68° angegeben. . Meldola. B. 12. 1963.

naphtalin, dessen Schmelzpunkt 67—68°, Siedepunkt 286—287° ist.

Diese Untersuchungen ergaben also, dass die betreffenden verfütterten Substanzen in freilich sehr geringem Maasse durch Naphtalin und Dibrom- resp. Dichlornaphtaline verunreinigt waren.

Zur weiteren Untersuchung des aus dem Harn gewonnenen Öles, in dem also zunächst eine Spur Naphtalin nachgewiesen war, wurden die Fractionen IV bis VIII zusammen nochmals destillirt. Sehr constant bei 250—253° ging die ganze Ölmenge über und zwar war das jetzt gewonnene Öl nur ganz leicht gelblich gefärbt und absolut klar. Der Siedepunkt stimmte genau mit dem des α-Chlornaphtalins (250—252°) überein. Die Substanz enthielt Chlor und eine quantitative Analyse mit Ätzkalk ergab auf 0,5639 gr Öl 0,4831 gr Chlorsilber, d. h. 0,1195 gr oder 21,2 % Chlor, während im Mono-Chlornaphtalin 21,8 % Chlor enthalten sind.

Es war somit aus dem Harn eine grosse Menge unveränderten Chlornaphtalins wiedergewonnen. Es ist sehr auffallend, dass das Chlornaphtalin und ebenso, wie sich nebenbei als Bestätigung der Angabe von Baumann (s. S. 20) ergeben hatte, das Naphtalin im Stoffwechsel nicht oder nur in verschwindend geringem Grade oxydirt werden, während doch das Benzol und seine entsprechenden Derivate vollständig in die betreffenden Phenole übergehen. Das Naphtalin und Benzol zeigen also im Stoffwechsel ein ganz verschiedenes Verhalten. Nicht zu beantworten ist dabei die Frage, in welcher Verbindung die betreffenden Naphtalinderivate im frischen Harn enthalten sind. Dieselben erscheinen ja nicht frei in demselben, sondern werden erst durch Ansäuren abgeschieden. Wie aber diese sonst in chemischer Beziehung vollkommen indifferenten Substanzen gebunden sein können, erscheint bis jetzt unerklärlich.

B.

Schon die Resultate der Untersuchungen auf Merkaptursäuren und Glykuronsäuren, sowie das Verhalten der gebundenen Schwefelsäure hatten es annähernd sicher erscheinen lassen, dass wenigstens ein Teil, wenn auch ein relativ sehr kleiner Teil der Naphtalinderivate im Körper doch oxydirt würde. In der That gelang es auch, Spuren von Chlornaphtol aus dem Harn zu isoliren.

Die, wie oben (S. 40) beschrieben, gewonnene olivgrüne Natronlauge wurde mit Salzsäure neutralisirt, wobei eine dichte, milchige Trübung auftrat und die grüne Farbe in eine blassrötliche überging. Beim Schütteln mit Aether wurde die Flüssigkeit absolut klar und der Aether nahm eine rötlich-braune Farbe an. Ans dieser Aetherlösung krystallisirten auf dem Objektträger beim Verdunsten ziemlich reichliche ausserordentlich feine Nädelchen aus.

Daraufhin wurde der Aether abdestillirt, der dunkelbraune Rest wurde beim Stehen im Exsiccator krystallinisch. Diese Krystallmasse wurde in Natronlauge gelöst, filtrirt und durch Salzsäure wieder gefällt. Jetzt wurde nach einiger Zeit der anfangs milchige Niederschlag krystallinisch. Die Krystalle wurden abfiltrirt und in absolutem Alkohol gelöst; diese Lösung war noch ziemlich braun gefärbt. Der Versuch, eine Probe der Lösung mit Tierkohle zu reinigen, misslang, da die im Alkohol gelöste und durch Wasserzusatz krystallinisch wieder fällbare Substanz von der Tierkohle zurückgehalten wurde. Jedoch gelang es durch zweimaliges Auflösen der Masse in Alkohol und Ausfällen mit Wasser zu einer ziemlich reinen Substanz zu kommen, welche dann durch Umkrystallisiren aus siedendem Wasser vollständig gereinigt wurde. Die nach diesen Reinigungsmassnahmen hinterbleibende Menge war eine ausserordentlich geringe, sodass eine quantitative Untersuchung derselben ausgeschlossen war.

Die feinen nadelförmigen Krystalle waren in Alkohol und Aether spielend löslich. In siedendem Wasser lösten sie sich langsam und krystallisirten beim Erkalten wieder aus. In Natronlauge lösten sie sich sehr leicht und wurden durch Säuren, auch durch Kohlensäure wieder ausgefällt. Die Substanz enthielt Chlor; ihr Schmelzpunkt lag bei 105—106°. Nach der Art der Gewinnung und dem Verhalten der Substanz zu schliessen, dürfte es sich um ein Naphtol und zwar um ein Chlornaphtol gehandelt haben. Der Schmelzpunkt stimmt mit dem von Grimaux[1]) für ein Chlornaphtol angegebenen Schmelzpunkt von 109° genügend überein, auch die Löslichkeit der langen, feinen Nadeln in heissem Wasser und das Ausbleiben von Farbereaktionen beim Zusatz von Eisenchlorid und Chlorkalk stimmen mit den Angaben von Grimaux überein. Die Lagerung des Chloratoms und der OHgruppe in diesem Naphtol ist nicht bekannt.

Wenn wir somit die Resultate der im Vorigen beschriebenen Untersuchung zusammenfassen, so ergiebt sich:

1. Das α-Monochlornaphtalin und α-Monobromnaphtalin werden zum weitaus grössten Teil ohne Oxydation oder sonstige Veränderung vom Organismus wieder ausgeschieden.

2. Die Substanzen erscheinen im Harn in einer nicht erklärbaren Verbindung, aus der sie durch Säuren freigemacht werden.

3. Ein sehr geringer Teil wird zu Bromnaphtol und Chlornaphtol oxydirt.

4. Diese Naphtole erscheinen im Harn grösstenteils an Schwefelsäure gebunden. Nebenbei scheinen ausserordentlich geringe Mengen der entsprechenden Glykuronsäuren und Merkaptursäuren gebildet zu werden. —

---

1) Bl. 18. 208.

Zum Schluss sei es mir gestattet, Herrn Geheimrat Jaffè für die Anregung zu dieser Arbeit und seine gütige Unterstützung bei derselben, sowie Herrn Prof. Dr. Lassar-Cohn und Herrn Dr. Ellinger für ihr Interesse und ihre freundliche Beratung meinen verbindlichsten Dank auszusprechen.

Anmerkung:

In den Citaten bedeutet:

A. = Liebig's Annalen der Chemie und Pharmacie.
B = Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft.
Bl. = Bulletin de la societé chimique de Paris.
H. = Hoppe-Seyler's Zeitschrift für physiologische Chemie.

Thesen.

---

1. Zur quantitativen Bestimmung des Stickstoffs im Harn ist das Kjeldal'sche Verfahren allen anderen Methoden vorzuziehen.
2. Bei der sogenannten Bothriocephalus-Anämie steht der Bandwurm mit der Bluterkrankung in einem, wenn auch noch nicht näher erklärbarem, ursächlichen Zusammenhang.

Lebenslauf.

Ich, Robert Kuckein, bin am 6. Juli 1873 in Braunsberg, Provinz Ostpreussen, geboren. Meinen Schulunterricht erhielt ich auf dem Friedrich Werderschen Gymnasium zu Berlin und dem Wilhelmsgymnasium zu Königsberg. An letzterer Anstalt bestand ich meine Abiturientenprüfung am 1. April 1892. Dann studierte ich an der Universität Königsberg Medicin und bestand daselbst das Tentamen physicum am 19. Juli 1894, das medicinische Staatsexamen am 9. März 1898 und das Examen rigorosum am 18. April 1898.

Während meiner Studienzeit hörte ich Vorlesungen und Kurse bei folgenden Herren Professoren und Docenten:

Baumgart, H. Braun, M. Braun, Caspary, R. Cohn, Czaplewski, Dohrn, v. Eiselsberg, v. Esmarch, Falkenheim, Gerber, Hermann, Hirschfeld, Jaffé, Kuhnt, Krzywitzki, A. Lange, M. Lange, Lassar-Cohn, Lichtheim, Lossen, Lürssen, Meschede, Münster, Nauwerck, Neumann, Pape, Rosinski, Samuel, Samter, Schneider, Schreiber, Stetter, Stieda, Valentini, Volkmann, Zander.

Allen diesen meinen verehrten Lehrern sage ich an dieser Stelle meinen besten Dank.